心理科学进展 2019, Vol. 27, No. 2, 289–300
Advances in Psychological Science DOI: 10.3724/SP.J.1042.2019.00289

失眠患者静息态脑网络的改变：网络内与网络间的功能连接异常*

秦海霞 赵文瑞 喻 婧 雷 旭
(西南大学心理学部，重庆 400715)

摘 要 失眠已成为现代人群中的一种高发健康问题。静息态功能磁共振以其数据采集便利性和无创性，成为失眠研究的主要成像手段之一。基于近年来静息态功能磁共振的发现，失眠患者存在前额叶、颞叶、前扣带回、脑岛等认知–情绪神经环路的异常。大尺度脑网络是涵盖多个脑区、功能相对单一的大脑结构。失眠患者存在默认网络、突显网络、认知控制网络和负性情绪网络内部活动与连接异常，而且呈现出以默认网络为核心，包含认知控制网络、突显网络、负性情绪网络的网络间连接异常模式。此外，结合症状、治疗和大尺度脑网络的视角，可为失眠的“精准治疗”提供神经理论依据。未来研究可结合大数据和多模态分析技术，验证静息态功能磁共振已有发现。而失眠的纵向追踪和队列研究会有利于进一步阐释失眠的神经机制。

关键词 失眠；静息态功能磁共振；大尺度脑网络；失眠分型；精准治疗
分类号 B845

1 引言

近年来，失眠(Insomnia Disorder)已经成为困扰公众身心健康的主要问题之一。有报告指出，约 10%~20%的人受到失眠等睡眠问题的困扰(Buysse, 2013; Kraus & Rabin, 2012)。最新的国际睡眠障碍分类第三版(International Classification of Sleep Disorders 3nd edition, ICSD-3)将失眠界定为有足够的睡眠时机和环境，仍表现为持续的入睡或睡眠维持困难、睡眠质量不高，日间功能表现受损(American Academy of sleep medicine, AASM, 2014)。依据发病的原因，失眠可分为原发性失眠(primary insomnia)与继发性失眠(secondary insomnia)。原发性失眠是指缺乏明确致病原因，在排除可能引发失眠的各种病因之后仍然遗留失眠症状的一种失眠类型；而继发性失眠是由生理、心理或者环境的因素引发的失眠类型，具体包括由躯体疾病、睡眠呼吸问题、药物滥用等因素(Shibley, Malcolm, & Veatch, 2008; Tang, Goodchild, Hester, & Salkovskis, 2012)，其症状持续的时间不定，而且会随着引发因素的变化而变化。另外，依据失眠的发病时长，可分为短期失眠(<3 个月)和长期失眠(>3 个月)。失眠会极大地影响人们的生活质量，导致其认知功能受损、日间困倦(Carey, Moul, Pilkonis, Germain, & Buysse, 2005)。此外，失眠还是情绪障碍首发或者复发的主要风险因素，而且大约 13%的失眠患者在 1 年之内发展成为抑郁障碍(Baglioni et al., 2011; Manber et al., 2008)。已有研究发现失眠会影响大脑功能连接与活动的改变(Khazaie et al., 2017; O'Byrne, Berman, Gouin, & Dangvu, 2014)，并且影响失眠患者认知功能改变(Drummond et al., 2013)。

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)作为一种无创、非侵入性的可视化成像手段，无需参与者进行任务加工(Fleisher et al., 2009)。这为探索失眠静息态脑功能异常提供有效手段。失眠的 rs-fMRI 分析方法主要包括：一是静息态功能连接(resting state functional connectivity, rsFC)，观察静息状态

收稿日期：2017-12-29
* 国家自然科学基金项目(31571111)，重庆市基础科学与前沿技术研究专项(cstc2017jcyjAX0110)和中央高校基本科研业务费专项基金项目(SWU1609109)资助。
通信作者：雷旭, E-mail: xlei@swu.edu.cn

下大脑内部不同区域血氧信号随时间变化的同步活动程度，主要通过对脑区之间的时间序列(time-series)信号做相关分析(Friston, 2011)。一种计算方法是设定一个种子点(seed)，然后计算该种子点和其他脑区的功能连接强度(Huang et al., 2012)，另一种是基于全脑的两两脑区进行功能连接分析(Li, Dong, et al., 2017; Pang et al., 2017)。二是独立成分分析(independent component analysis, ICA)，通过数据驱动，提取出不同的静息态网络，这些网络内部脑区活动具有高度同步性，并且对某一功能起作用(Chen, Chang, Glover, & Gotlib, 2014; Damoiseaux et al., 2006)。三是局部一致性(regional homogeneity, ReHo) (Dai et al., 2014; Wang et al., 2016; Zang, Jiang, Lu, He, & Tian, 2004)和低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF; fractional ALFF, fALFF) (Li, Ma, et al., 2016; Ran et al., 2017)。前者指某一个体素(voxel)与该体素周围的体素血氧信号同步活动的相关程度，后者是指大脑自发活动的幅度。幅度越大说明脑区活动越强烈，通过与正常人做比较，判断失眠局部脑区的异常。在失眠的研究中，这些数据分析方法为更好地发现失眠患者在神经网络的活动规律和功能异常提供了技术基础。根据静息状态下大脑内部血氧信号活动的同步性，可划分为不同的静息态脑网络(resting state networks, RSNs)，包括默认网络(default mode network, DMN)、突显网络(salience network, SN)、认知控制网络(cognitive control network, CCN)、负性情绪网络(affect network, AN)等。目前静息态脑网络的概念已被研究者广泛接纳，越来越多地应用到失眠的脑功能异常探测中(Khazaie et al., 2017; Li, Dong, et al., 2017; Nie et al., 2015)。

失眠患者的静息态脑网络具体发生了什么改变？网络内部活动与网络间连接变化情况如何？这些脑网络与失眠诊断症状有什么联系？对失眠干预治疗有什么参考价值？这些问题的提出和解决，有助于我们从局部到整体多角度理解失眠对大脑的影响，进而为鉴别失眠症状和精准干预治疗提供客观的证据支持。

2 失眠的功能网络异常

随着 rs-fMRI 技术在失眠研究中的推广，目前已发现失眠患者脑功能的多项异常，这对疾病的分型、治疗手段的选用和疗效的评估等提供了重要依据(Kim et al., 2017; Lee et al., 2018)。由于脑区范围、分析方法及参数指标等的差异(Huang et al., 2012; Li, Dong, et al., 2017; Nie et al., 2015)，已有研究存在不同质性：有的强调局部，有的强调全脑；有的强调活动，有的强调连接。这对总体理解失眠患者的脑功能受损情况仍存在局限。大尺度脑网络是涵盖多个脑区、功能相对单一的大脑结构，能整合不同的 rs-fMRI 参数指标，提供一个从整体上理解失眠的角度。通过文献回顾，我们共收集到 19 篇失眠的 rs-fMRI 研究，具体如表 1。总结发现，失眠的影响主要集中在默认网络、突显网络、认知控制网络、负性情绪网络这四个脑网络上。我们还发现，这些研究中失眠被试年龄普遍偏大；有超过一半研究将失眠严重指数(the Insomnia Severity Index, ISI)作为失眠评判的指标，而只有 5 篇研究将多导睡眠监测(polysomnography, PSG)作为客观失眠的指标。另外，从分析方法来看，采用 rsFC 的研究最多，占 50%以上，其次是 ALFF 和 fALFF (5/19)，再者是 ICA 3 篇和 ReHo 2 篇；在被试类型上，5 篇研究的对象为长期失眠患者，其余 14 篇为短期与长期失眠混合患者，原发性失眠有 16 篇。

2.1 默认网络 DMN 的改变

DMN 在接受外部注意刺激任务时表现为负激活(Drummond et al., 2013)，其功能主要是支持内部心理活动、监控外界刺激和应对新异刺激，涵盖社会性人类的生存技能，如执行、决策和计划等(李雨，舒华，2014)。其核心脑区包括：后扣带回/前楔叶(posterior cingulate cortex/precuneus, PCC/PCu)，内侧前额叶(medial prefrontal cortex, MPFC)，角回(angular gyrus, AG)，双侧外侧颞叶(bilateral lateral temporal cortex, LTC)，海马，顶下小叶(inferior parietal lobe, IPL) (Fox et al., 2005; Raichle et al., 2001)。DMN 网络内部连接发现，长期失眠患者的 MPFC 与 PCu (Pang et al., 2017)和短期失眠患者的左右半球的 IPL (Li, Guo, et al., 2017)，海马与 DMN 中各节点之间(Regen et al., 2016)功能连接增强；而长期失眠患者的 MPFC 与右侧中颞叶(medial temporal lobe, MTL)、PCC，PCC 与海马(Pang et al., 2017)，短期失眠患者的 MPFC 与右侧中颞叶(medial temporal lobe, MTL)、

表 1　近年来关于失眠的静息态 fMRI 研究列表

序号	作者/年份	被试 (ID/HC)	年龄/年(ID/HC)	ISI (ID/HC)	PSG	病程	数据分析	失眠类型
1	Lee et al., 2018	13/18	51.0±10.2/42.7±12.3	–	Y	–	基于种子点 FC	1
2	Huang et al., 2017	27/26	40.07±11.62/41.19±11.69	–	–	–	基于种子点 FC	2
3	Li et al., 2017	59/53	39.78±10.63/39.70±8.84	19.59±3.29/5.90±1.07	–	23.81±29.73(月)	ICA	1
4	Li et al., 2017	50/40	39.64±10.42 /39.20±8.47	12.56±2.96/5.78±2.34	–	40.31±44.09(月)	全脑 FC	1
5	Li et al., 2017	27/27	38.37±11.87/38.15±11.68	–	–	–	基于种子点 FC	1
6	PaceSchott et al., 2017	13/13	35.2±15.7/35±15	18.83±3.79/0.77±1.67	Y	–	基于种子点 FC	1
7	Pang et al., 2017	39/28	52.21±11.74/51.25±12.47	15.52±0.52/0.59±0.62	Y	–	全脑 FC	2
8	Ran et al., 2017	21/20	40.62±7.52/38.65±7.40	–	Y	–	ALFF	2
9	Dai et al., 2016	42/42	49.21±10.96/49.14±10.2	19.69±3.28/5.36±1.14	–	–	ALFF	1
10	Li et al., 2016	55/44	39.18±10.34/39.91±9.43	19.69±3.28/5.36±1.14	–	46.04±29.63(月)	ALFF	1
11	Liu et al., 2016	31/71	38.58±12.09/14.00±3.31	–	–	–	fALFF	1
12	Regen et al., 2016	20/20	42.7±13.4/44.1±10.6	12.8±3.1/1.6±1.9	Y	–	基于种子点 FC	1
13	Wang et al., 2016	59/47	39.3±10.7/40.0±9.1	–	–	–	ReHo	1
14	Zhou et al., 2016	27/27	42.59±11.59/40.92±11.46	–	–	10.98±8.85(年)	ALFF	2
15	Nie et al., 2015	42/42	49.24±12.26/49.14±10.2	18.43±2.96/–	–	–	基于种子点 FC	1
16	Li et al., 2014	15/15	41.3±8.9/39.8±11.2	–	–	–	基于种子点 FC	1
17	Dai et al., 2014	24/24	54.8 9.8/52.5±6.6	19.3±2.7/–	–	6.0±5.2(年)	ReHo	2
18	Chen et al., 2014	17/17	27.16±6.67/ 27.56±6.83	15.00±3.77/1.76±2.77	–	–	ICA	1
19	Huang et al., 2012	10/10	37.50±12.38/35.50±8.67	–	–		基于种子点 FC	1

注：(1) ALFF: 低频震荡分析; FC: 功能连接; ICA: 独立成分分析; ReHo: 局部一致性

(2) ID: 失眠组; HC: 健康控制组; ISI: the Insomnia Severity Index, 失眠严重指数量表; PSG: Polysomnography, 多导睡眠监测

(3) "–": 无应用; Y: 有

(4)失眠类型：1: 小于 3 个月; 2: 大于 3 个月。

左侧 LTC 与左侧 IPL 的功能连接减弱(Nie et al., 2015)。在 DMN 的内部脑区, 长期失眠患者的左侧 LTC、双侧压后皮层和右侧 IPL 活动增强(Zhou, Huang, Ying, Lei, & Gong, 2016), 短期失眠患者的右侧 LTC 活动增强; 而长期失眠患者的双侧 MPFC (Zhou et al., 2016)、双侧 PCu (Zhou et al., 2016), 短期失眠患者的右侧 MPFC 和左侧 IPL 活动减弱(Li, Ma, et al., 2016)。

如图 1A 所示, DMN 上的改变主要有：1)失眠患者存在 DMN 前后两部分功能连接增强或减弱的不一致结果; 2)失眠患者 DMN 存在左右脑活动差异, 即对侧脑区表现出活动增强或活动减弱。失眠患者 DMN 脑区表现出弥漫性异常活动, 而且网络前后的功能连接异常, 这可能受睡眠过程中意识性觉醒(conscious awareness)的影响, 进而降低整个睡眠的质量(Horovitz et al., 2009)。此外, DMN 内部功能连接与客观睡眠效率和快速眼动时间呈负相关, 而与睡眠潜伏期呈正相关(Regen et al., 2016)。这提示失眠可能影响睡眠周期并导致 DMN 内部连接异常, 进而使工作记忆执行功能受损(Drummond et al., 2013)。随着病程的发展, 失眠患者大脑活动呈现偏侧化趋势。失眠弥散张量成像(diffusion-tensor imaging, DTI)研究也发现与失眠病程有关的大脑右侧化损伤(Li, Tian, Bauer, et al., 2016)。那么, 失眠患者大脑左右偏侧化受损存在先后顺序, 即右脑结构先改变, 左脑后改变。由此, 我们可以推测失眠患者初期可能先出现创造力、问题解决等功能损伤, 后期出现记忆、逻辑等受损。这值得在未来的失眠大脑功能改变研究中做出标记。DMN 的研究结果提示我

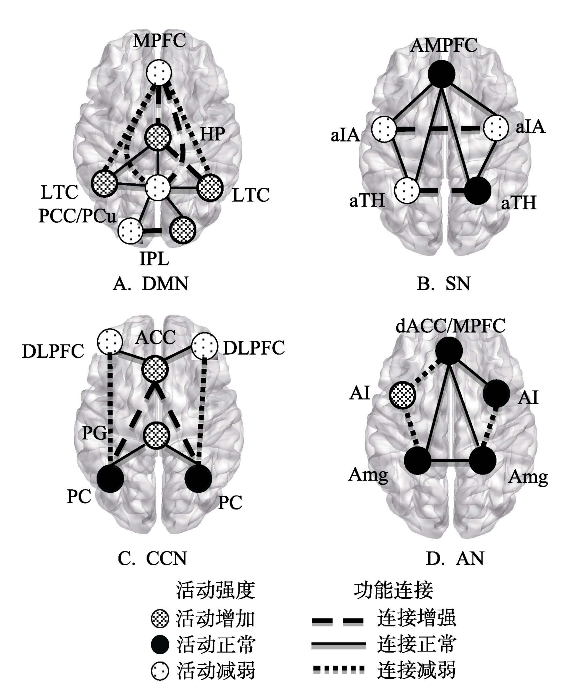


图 1 失眠静息态大尺度脑网络内连接与活动情况

注：DMN = 默认网络, SN：突显网络, CCN：认知控制网络, AN = 负性情绪网络, ACC = 前扣带回, aIA = 前脑岛, Amg = 杏仁核, AMPFC = 前内侧前额叶, aTH = 前丘脑, dACC = 背侧前扣带回, DLPFC = 背外侧前额叶, HP = 海马, IA = 脑岛, IPL = 顶下小叶, MPFC = 内侧前额叶, LTC = 外侧颞叶, PCC = 后扣带回, PCu = 前楔叶, PC = 顶叶皮层, PG = 中央前回。

们，未来应关注不同病程失眠群体左右脑的差异，以及 DMN 各子系统在不同类型失眠中的作用机制等研究方向。

2.2 突显网络 SN 的改变

SN 能侦查新异刺激并识别冲突，进行注意分配，完成认知控制加工的初步分析。同时，SN 可调控 DMN 与 CCN 之间的关系，根据需要转换分配给 DMN 和 CCN 的认知资源(Menon & Uddin, 2010; Seeley et al., 2007)。其核心脑区包括：前内侧前额叶(anterior medial prefrontal cortex, AMPFC)，背侧前扣带回(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)，前脑岛和前丘脑(Seeley et al., 2007)。研究显示失眠会引起 SN 部分节点活动及节点间连接的异常。SN 内部功能连接研究发现，短期失眠患者的背侧前脑岛和腹侧前脑岛之间功能连接增强(Chen et al., 2014)，左右半球丘脑间功能连接增强，双侧前脑岛也表现出功能连接增强(Li, Guo, et al., 2017)。而 SN 内脑区的活动，主要表现为短期失眠患者的左侧前脑岛与左侧丘脑活动均减弱(Liu et al., 2016)，而长期失眠患者的右侧前脑岛活动减弱(Zhou et al., 2016)。

如图 1B 所示，前脑岛作为突显网络的重要节点，是加工情绪的关键脑区，主要负责探查、加工负面情绪，如焦虑。失眠患者的前脑岛内部功能连接增强，暗示其对负性情绪的过多加工。值得注意的是，前脑岛与丘脑均表现出脑区内部连接增强，而局部脑区活动减弱，提示短期失眠对 SN 有更多的影响。SN 内部可能存在补偿机制：功能连接的增强弥补了活动减弱带来的“监控”功能降低，从而维持大脑对环境刺激的辨别能力。此外，我们推测随着病程的发展，SN 内部活动与功能连接可能达到一个接近正常的平衡状态。

2.3 认知控制网络 CCN 的改变

CCN 由完成高级认知任务的脑区构成，如工作记忆、选择性注意等(Cole & Schneider, 2007; Niendam et al., 2012)，核心脑区包括：背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), ACC，顶叶皮层(parietal cortex, PC)和中央前回(precentral gyrus, PG) (Seeley et al., 2007)。在 CCN 的内部，失眠患者的 SPL 与右侧 ACC 之间功能连接增强(Li, Wang, et al., 2014)；而 SPL 与 DLPFC 之间功能连接减弱(Li, Wang, et al., 2014; Li, Dong, et al., 2017; Pang et al., 2017)。CCN 的局部活动，表现为短期失眠患者的右侧 ACC、双侧中央前回活动增加(Liu et al., 2016; Wang et al., 2016)；而长期失眠患者的 DLPFC 活动减少(Dai et al., 2014; Dai et al., 2016; Zhou et al., 2016)。

如图 1C 所示，短期失眠患者的 ACC 活动增强，与大脑后部节点的连接增强；而长期失眠患者的 DLPFC 降低，与大脑后部节点的连接减弱。DLPFC 在认知控制中负责控制执行，而 ACC 负责冲突检测和负性情绪加工(Macdonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2000)。失眠初期的 ACC 活动增强可能补偿了 DLPFC 与大脑后部连接减弱导致的认知功能降低，反映了患者对负性情绪的过度关注，而后期 DLPFC 的“无作为”可能是长期失眠患者的持续困扰于不良情绪的原因之一。CCN 的结果提示，这可能是由失眠向抑郁转变的重要大脑标记。

2.4 负性情绪网络 AN 的改变

AN 由接收负性刺激而激活的脑区构成，表

达对负性刺激的加工，分为背侧区域和腹侧区域。AN 的背侧脑区会优先加工情绪，通过评估和表达某种情绪并且可能放大负性情绪的影响(Robinson et al., 2014)；而腹侧脑区则会对负性情绪进行管理(Etkin, Prater, Hoeft, Menon, & Schatzberg, 2010; Kober et al., 2008)。其核心脑区包括：杏仁核，脑干(brainstem regions, BR)，脑岛，背内侧前额叶(dorsal medial prefrontal cortex, DMPFC)，背侧前扣带回(dorsal ACC, dACC)和腹内侧前额叶(ventral medial prefrontal cortex, VMPFC) (Kober et al., 2008; Robinson et al., 2014)。失眠常常伴有情绪紧张与焦虑，而目前针对失眠患者在 AN 方面表现的实验尚少。AN 内部研究发现，短期失眠患者杏仁核与脑岛(Huang et al., 2012)，左侧杏仁核与 ACC 前部功能连接减弱(Paceschott et al., 2017)。在 AN 的脑区局部活动方面，短期失眠患者的左侧脑岛活动增加(Wang et al., 2016)，而后脑岛活动减少(Liu et al., 2016)。

如图 1D 所示，失眠患者的 AN 异常脑区集中表现在杏仁核和脑岛。杏仁核是情绪调节的中枢脑区，而脑岛则在情绪处理方面有着重要作用。AN 内部连接减弱可能是失眠患者对负面情绪过度关注所导致，而大脑情绪环路功能异常可能导致失眠患者对情绪加工与管理的失败。脑岛内部不同区域的活动不同，也可能是失眠引起情绪加工异常的机制之一。值得注意的是，已有研究发现 AN 中属于边缘系统脑区(杏仁核和脑岛)出现异常，并未发现皮层上脑区异常。根据 AN 的结果可以推测，失眠初期，患者的负面情绪加工出现异常，而额叶皮层的管理欠缺。因此失眠患者无力摆脱不良情绪困扰，产生更多大脑活动。这进一步为失眠过度觉醒模型提供 AN 脑区的证据支持。

2.5　DMN、SN、CCN 与 AN 之间的关系

上述分析不难看出，失眠患者在各脑网络内部存在异常。为实现从整体上理解失眠的神经机制，分析脑网络间的连接关系是很有必要的。总结以往研究，我们发现失眠引起的脑网络间的功能连接变化是多样的。失眠患者 DMN 与 CCN 之间的功能连接异常，主要是左侧 PCC 与 SPL (Li, Wang, et al., 2014)，长期失眠患者的 MPFC 与 SPL、PCu 与 DLPFC、海马与 DLPFC 之间功能连接增强(Pang et al., 2017)；而短期失眠患者的 LTL 与 DPL (Li, Tian, Li, et al., 2017)，及长期失眠患者的 LTL 与 ACC 功能连接减弱(Pang et al., 2017)。DMN 与 SN 之间，只发现短期失眠患者的 AG 与 dACC 之间功能连接减弱(Li, Dong, et al., 2017)。DMN 与 AN 之间，发现长期失眠患者的杏仁核与 MPFC、PCC、外侧颞叶(LTL)功能连接减弱(Pang et al., 2017)，而且 MPFC 与脑岛的功能连接也表现出减弱(Pang et al., 2017)。CCN 与 SN 之间，短期失眠患者的 DLPFC 与丘脑功能连接增强(Lee et al., 2018)，而 CCN 与 AN 之间，只有 SPL 与脑岛功能连接增强(Li, Wang, et al., 2014)。

如图 2 所示，失眠的网络间活动主要有以下规律：1) CCN 与 DMN 的前部及皮层下脑区之间表现出增加的功能连接，而与 DMN 后部皮层脑区功能连接减弱; 2) DMN 与 SN、AN 之间功能连接均减弱; 3) CCN 与 SN、AN 之间功能连接均增强; 4) AN 与 SN 并没有发现直接的功能连接改变。已有研究指出，CCN 中的 SPL 对空间工作记忆有着重要作用(Zou et al., 2013)，而 SPL 与 DMN 之间连接异常，可能导致失眠患者工作记忆功能受损。此外，两个网络之间连接强度冲突可能导致失眠患者感受到更多内部加工进而导致入睡困难。

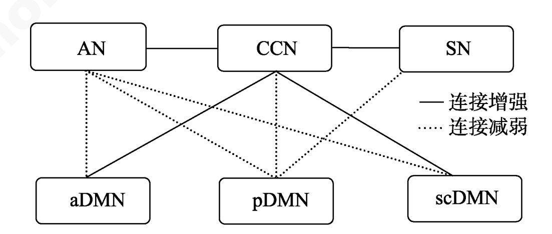


图 2　失眠静息态大尺度脑网络间连接情况

注：aDMN ＝ 前侧默认网络，pDMN ＝ 后侧默认网络，scDMN ＝ 皮层下默认网络，SN ＝ 突显网络，CCN ＝ 认知控制网络，AN＝ 负性情绪网络。

综合考虑脑网络内部与网络之间的关系，我们发现：在失眠的发展初期，主要以 CCN 为核心，表现为与 AN、SN 与 scDMN 之间功能连接增强，与 pDMN 功能连接减弱，而 aDMN 不参与的功能网络异常模式。随着失眠的发展与维持，失眠患者大脑转变为以 DMN 为核心，AN 与 CCN 的连接增加活跃的功能网络异常模式。失眠的初期，SN 内部和外部均有异常活跃的表现，而后期则相对平静；aDMN 正好相反，即由初期的活动无变化转变为活动异常活跃。此外，随着失眠病程的发展，AN 由内部异常活动相对活跃转变为网络间异

常连接增多。基于这些发现，我们提出失眠患者在失眠发展、维持过程对外界刺激加工反应的假设：在失眠发展初期，当接收到外界负性刺激，SN 通过增加内部合作(功能连接增强)和减少内部资源消耗(活动减弱)来积极参与调控 DMN 和 CCN。这主要表现为与 CCN 连接增强，与 DMN 连接减弱，旨在实现 CCN 的核心控制作用，增加对负性刺激合理加工的有效性。同时，DMN 和 AN 内部处于激烈竞争的状态(内部功能连接减弱)，CCN 采取合作的手段来试图调控 AN 的状态，但同期消耗更多网络内部的资源(CCN 内部活动增加)。最后表现出：CCN 一直积极参与并提供认知资源来管理 DMN、AN 和 SN，但是却表现出管理失败，任由 AN 放大负性刺激的消极影响和增加患者内部心理活动。这可能是失眠的发展与维持提供大脑活动异常基础。随着失眠的发展与维持，失眠患者的大脑转变成以 DMN 为核心的功能网络异常模式，而 SN 已经基本丧失调控 DMN 与 CCN 的作用。当接收到负性刺激时，CCN 试图通过减少内部资源消耗来增加对 DMN 的管理，而 DMN 内部竞争增加且消耗更多资源。同时 AN 也占据着更多的资源，即表现为 CCN 缺乏对 AN 的调控、AN 不断争夺 DMN 的资源(网络间功能连接减弱)。最后 DMN 与 AN 占据上风，因而长期失眠患者可能表现出对负性刺激更敏感，且由于缺乏对负性情绪的有效管理，进而更容易体验到负面情绪，如抑郁、焦虑、反刍。综上，我们认为失眠的发展与维持与这四个网络内部与网络间的异常活动有着紧密的联系，而且四个网络的异常活动模式可能成为来来研究失眠发展与维持的一个理论模型或者生物标记。

3 失眠症状和治疗相关的大尺度脑网络

3.1 失眠大尺度脑网络与症状

结合失眠的症状和大尺度脑网络异常，可以为失眠的诊断提供一个更为全面的标准。因此，我们将结合思维反刍(rumination)、抑郁与焦虑、日间闯入性思维(daytime intrusive thoughts)和负性情绪等失眠症状，探讨其对应的大尺度脑网络。

思维反刍和担忧(worry)两种情绪状态的区分，有利于失眠的精准治疗(Carney, Harris, Moss, & Edinger, 2010)。思维反刍作为一种独特的情绪表现，被 Nolen-Hoeksema 定义为一种重复思维的表现形式。这种思维可导致情绪的困扰和症状，日间表现为疲乏、注意困难等症状(Carney et al., 2010)。思维反刍与抑郁障碍患者 DMN 中各脑区的激活有密切关系(Hamilton, Farmer, Fogelman, & Gotlib, 2015)，同时抑郁情绪与失眠也有着密切关系(Baglioni et al., 2011; Li, Ma, et al., 2016; Li, Dong, et al., 2017)，但目前反刍与失眠之间的因果推断尚缺乏证据。抑郁障碍研究发现焦虑回避与脑岛–杏仁核之间增大的功能连接有关(Mulders, van Eijndhoven, Schene, Beckmann, & Tendolkar, 2015)，而且广泛性焦虑障碍患者主要表现为杏仁核与脑岛之间的功能连接增强(Etkin & Wager, 2007)。值得注意的是，抑郁障碍与焦虑障碍在功能连接上与失眠方面的发现相反(Huang et al., 2012; Li, Wang, et al., 2014; Li, Dong, et al., 2017; Khazaie et al., 2017)，提示失眠患者虽然伴随抑郁与焦虑情绪，但是或许可以通过大脑活动异常将失眠与抑郁障碍和焦虑障碍区分开。日间闯入思维主要表现为思维控制能力不足，不能排除无关信息的干扰，且与困倦、注意力水平有关(Baker, Baldwin, & Matthew, 2015)。令人烦恼、负性情绪等类型的闯入性思维会导致失眠患者有更多的情绪唤醒，表现为入睡困难或醒后难以入睡(Huang et al., 2012)。负性情绪的困扰是失眠患者饱受煎熬的来源之一。研究表明，失眠患者会对睡眠相关的负性情绪图片有更多关注(Baglioni et al., 2014)，而且在大脑水平表现出更多的杏仁核激活(Huang et al., 2012)。失眠患者在 AN 的脑岛会产生比正常人更多的活动(Chen et al., 2014)，脑岛与顶上小叶区域的功能连接增强(Li, Wang, et al., 2014)，这暗示失眠患者需要调动 CCN 对 AN 的更多调节。

3.2 失眠大尺度脑网络与治疗

目前，有关失眠的临床治疗方案以药物为主，非药物治疗为辅。其中有关非药物治疗包括放松疗法、认知行为疗法、行为疗法、刺激控制疗法、睡眠控制疗法、瑜伽训练、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)等(Altena et al., 2008; Bathgate, Edinger, & Krystal, 2016; Javnbakht, Hejazi, & Ghasemi, 2009; Jiang, Zhang, Yue, Yi, Gao, 2013; Morin et al., 2006)。失眠认知行为疗法(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)可能对睡眠超过 6 小时的患者更

有效。与睡眠时长小于 6 小时的失眠患者相比，客观睡眠时长大于 6 小时的失眠患者有更好的治疗效果(Bathgate et al., 2016)。这可能是由于不同睡眠时长对大脑额叶脑区的影响存在差异所致，而有关睡眠剥夺的实验也证实额叶受到更多损害(Verweij et al., 2014)。失眠的相关研究发现，患者在执行认知相关任务时表现出额叶脑区的异常激活，如 DLPFC、MPFC (Altena et al., 2008; Drummond et al., 2013)。这提示神经影像方面的发现可为失眠治疗提供参考。

认知行为疗法在失眠老年群体的应用发现，它可以改善患者早醒与睡眠维持症状，提高主观睡眠体验(Lovato, Lack, Wright, & Kennaway, 2014)。同时，线上 CBT-I 能有效缓解失眠患者的抑郁、焦虑水平和疲乏症状(Thorndike et al., 2013)。认知任务研究发现，DMN 的激活异常可能导致失眠患者的过度觉醒或者执行任务失败(Drummond et al., 2013; Horovitz et al., 2009)。Altena 等人(2008)研究发现，经过非药物治疗后，失眠患者在执行认知任务时，其额中回和额下回的激活减少，其中治疗内容包括认知行为疗法、体温与光照干预、睡眠卫生和体育活动咨询。Lee 等人(2018)的静息态研究和 Kim 等人(2017)的任务态研究也证实，非药物治疗可以改善 DMN、SN 与 CCN 的功能和活动。此外，瑜伽可以有效缓解女性焦虑障碍患者的焦虑水平(Javnbakht, Hejazi, & Ghasemi, 2009)，而焦虑体验是失眠患者入睡困难的主要情绪表现之一，因此瑜伽或许可以缓解失眠患者的焦虑情绪。Ong 等人(2014)的研究表示，正念可以减少失眠患者主观觉醒时间和降低入睡前的觉醒水平。rTMS 是一种临床使用的失眠物理治疗手段，通过刺激患者 DLPFC 区域，可以有效改善睡眠结构和降低睡眠觉醒水平(Jiang et al., 2013)。

综上，我们认为失眠症状、非药物治疗与脑网络异常之间可能存在一定的对应关系，具体推测如图 3 所示。结合大尺度脑网络，我们推测：思维反刍、焦虑与抑郁、闯入性思维和负性情绪的困扰，都会影响失眠患者对信息的加工。患者在对新异刺激判断加工失败，一方面使 SN 内部活动增强，另一方面对 DMN 的调控作用减弱。这些都增加了 CCN 的认知资源，进而减弱了 CCN 对 AN 的监控。总体上表现出 CCN 与 AN、SN、DMN 的功能连接增加，各网络内部连接增强。因此我们认为，针对短期失眠患者，认知行为疗法可以有效改善 DMN、SN 和 CCN 的异常，进而增强对 AN 的监控，从而达到治疗失眠。而针对长期失眠患者，rTMS 可以改善 CCN 的活动水平，进而增强对 AN 的控制。这将进一步缓解与 DMN 的连接强度，使得 SN 发挥其对 DMN 与 CCN 的调控作用，进而改善失眠症状。

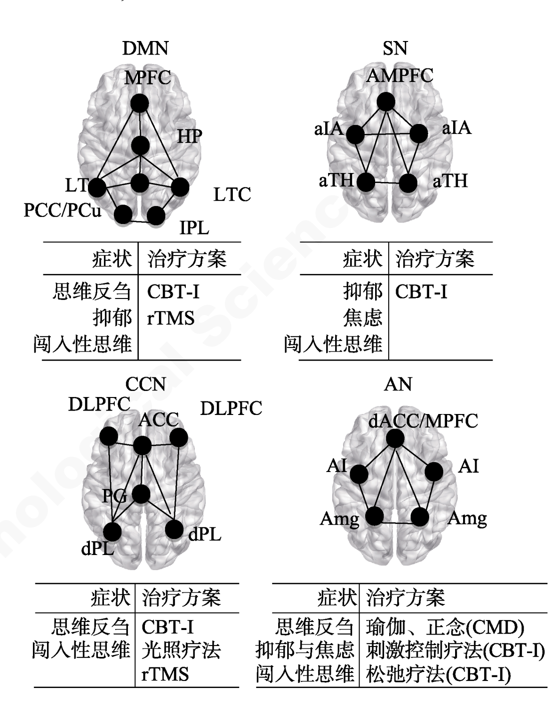


图 3　失眠症状、干预治疗和脑网络

注：CBT-I = 失眠认知行为疗法，rTMS = 重复经颅磁刺激，CMD = 补充替代疗法

4　讨论与展望

rs-fMRI 为探索大脑的自发神经活动提供了有力支持，同时也是探索自发思维心理加工机制的重要手段。立足大尺度脑网络，本部分我们总结失眠的 rs-fMRI 研究中存在的问题，并提出未来可进一步探究的方向：

第一，神经影像的临床治疗价值。诊断失眠的客观神经影像指标包括：1) DMN 的改变可能是失眠发生的标志，即 DMN 前后功能连接异常及与其他网络的不同连接强度是失眠早期的重要表现；2) DMN 内部连接的诊断意义。根据 PSG 的数据分析，客观的睡眠困扰与 DMN 内部核心脑区

之间连接异常有关，表明失眠的发展与 DMN 内部连接改变有着重要联系。3)脑网络的鉴别诊断价值。脑网络改变不仅发生在失眠患者，也发生在其他情绪障碍患者身上。失眠患者通常伴有情绪问题，分析大尺度脑网络可以将失眠从其他情绪障碍区分出来，例如抑郁障碍、焦虑障碍(Etkin & Wager, 2007; Mulders et al., 2015)。4)客观区分不同亚型的失眠。临床失眠诊断主要根据患者的主观报告和病程，将其诊断为短期失眠和长期失眠(ICSD-3)，但是针对不同亚型的神经机制或根据神经机制差异来划分不同亚型的研究并没有涉及。神经影像研究发现，短期失眠与长期失眠表现出不同的大脑活动异常。依据不同脑网络的功能与活动异常，临床医生可以选取更有针对性的干预治疗手段。5)神经影像也是评估失眠症状改善的一个有效指标(Kim et al., 2017; Lee et al., 2018)。在未来研究中，可根据初诊的神经影像学结果，确定不同的治疗方案。之后通过复诊再次获得影像学参数，从而判定治疗手段的合理性与失眠改善程度，这将是极具潜力的临床治疗路线。

第二，纵向追踪和队列研究。失眠发病不仅局限于中老年群体，还有发病年龄年轻化、扩大化的趋势(Palmer, Oosterhoff, Bower, Kaplow, & Alfano, 2017)。已有研究中被试年龄普遍偏大，因此将其研究结果推广到不同年龄段显然不恰当。人类大脑的发展会随着年龄的增长不断变化，如脑网络间的功能连接强度的改变(Gu et al., 2015)。同时老化的因素会极大地影响生物节律与大脑功能的变化，如睡眠结构的改变(Crowley, 2011)、认知能力和相关脑区间功能连接下降(Bishop, Lu, & Yankner, 2010)。在目前的人脑连接组计划中(Human Connectome Project, HCP: http://www.humanconnectomeproject.org)，睡眠等指标已作为重要行为参数予以关注。因此，关注各个年龄段失眠的具体特点具有重要的现实意义。此外，抑郁与焦虑因素与失眠间的因果关系尚缺明确证据。因此大样本的动态追踪，将提供更多可靠而有推广性的诊疗指标。另外，动态追踪还有利于细分失眠类型，判别抑郁、焦虑与失眠的关系，促进失眠的精准治疗。但目前开展动态追踪研究尚有诸多困难，如时间跨度长、被试脱落性大。未来可结合社区，构建纵向追踪队列，同时将 PSG 和 rs-fMRI 作为常规检测手段，纳入纵向追踪队列数据库中。

第三，任务态实验。目前研究很少采用任务态神经影像技术，分析方法较为单一。可进一步结合任务态功能磁共振，它可监测到任务相关诱发的激活或负激活(task-induced activation/deactivation)。执行外部刺激注意任务时，已有研究发现失眠患者 DMN 抑制的失败(Drummond et al., 2013)。我们推测在进行内部加工任务时，失眠患者会表现为 DMN 正激活的减少(Xin & Lei, 2015)。任务态功能磁共振通过不同心理相关刺激诱导不同水平大脑活动，从而确定某一脑区的功能，可帮助我们观察到失眠患者特有的心理认知加工。已有研究表明，通过任务态功能磁共振活动情况可以预测任务状态的大脑活动情况，而且两种状态下的脑网络区域高度重叠(Cole, Bassett, Power, Braver, & Petersen, 2014)。运用任务态在实验设计上的优势，验证在失眠静息态的研究发现，有利于多方面理解失眠的神经机制，对诊断、治疗和理解失眠都具有重要意义。

第四，多模态脑成像。利用同步 EEG-fMRI 技术开展失眠研究是非常具有潜力的方向(雷旭，赵文瑞，2016)。EEG 的高时间分辨率和 fMRI 的高空间分辨率，具有天然的结合优势。失眠的问题可能还是需要在睡眠过程中去找寻原因。在睡眠过程进行脑成像，EEG 目前仍是进行睡眠分期的金标准。fMRI 扫描结合 EEG 来开展睡眠的分期，从而找出不同睡眠时相失眠大脑的功能具体活动异常。这为解释失眠发生的位置和时间过程提供了可靠的工具。未来研究有望通过同步 EEG-fMRI 技术揭示更多失眠的神经生理特征。

第五，失眠不同亚型的异质性。失眠类型可依据失眠时长来划分，而不同病程的失眠对大脑活动的影响尚需进一步澄清。睡眠剥夺的研究发现，短期睡眠缺乏后被试表现出突显网络、默认网络活动异常(Fang et al., 2015; Gujar, Yoo, Hu, & Walker, 2010; Wang, Liu, Hitchman, & Lei, 2015)。短期失眠与长期失眠由于受到“睡眠剥夺”量上的差异，在大脑神经影像上会进一步扩散到其他脑网络。同时，原发性失眠与继发性失眠也表现出睡眠信念、睡前唤醒度等方面的差异(Tang et al., 2012)。因此，在未来研究中，开展失眠不同亚型的细化研究十分必要，而且有望基于脑网络构建更为精细的失眠亚型分类。

5　结论

本研究基于大尺度脑网络这一独特视角，对现有的研究发现进行归纳总结，同时提出针对大尺度脑网络的个性化非药物治疗的设想。总的来看，失眠患者在默认网络、突显网络、认知控制网络和负性情绪网络均表现出自发活动和功能连接的异常。由于不同的失眠症状也存在脑网络的区分，本研究提出对失眠障碍诊断治疗时可以参考在神经影像中提取的脑网络异常，结合具体症状，来选取更有针对性的治疗手段。在未来的研究中，通过细化不同网络的具体功能，探讨脑网络与失眠症状之间的关系，开发针对大尺度脑网络的诊断治疗手段，具有明显的临床应用的实践意义和理论意义。

参考文献

雷旭，赵文瑞. (2016). 睡眠影响记忆巩固的同步 EEG-fMRI 研究. *心理科学进展, 24*(3), 327–334.

李雨，舒华. (2014). 默认网络的神经机制、功能假设及临床应用. *心理科学进展, 22*(2), 234–249.

Altena, E., Van Der Werf, Y. D., Sanz-Arigita, E. J., Voorn, T. A., Rombouts, S. A. R. B., Kuijer, J. P. A., & Van Someren, E. J. W. (2008). Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep, 31*(9), 1271–1276.

American Academy of Sleep Medicine (2014). *International Classification of Sleep Disorders (3rd ed.)*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.

Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., … Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders, 135*(1-3), 10–19.

Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Regen, W., Feige, B., Nissen, C., Lombardo, C., … Riemann, D. (2014). Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli. *Sleep, 37*(12), 1907–1917.

Baker, L. D., Baldwin, D. S., & Matthew, G. (2015). Daytime intrusive thoughts and subjective insomnia symptoms. *Psychiatry Research, 229*(3), 1038–1042.

Bathgate, C. J., Edinger, J. D., & Krystal, A. D. (2016). Insomnia patients with objective short sleep duration have a blunted response to cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep, 40*(1). doi: 10.1093/sleep/zsw012

Bishop, N. A., Lu, T., & Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature, 464*(7288), 529–535.

Buysse, D. J. (2013). Insomnia. *Jama, 309*(7), 706–716.

Carey, T. J., Moul, D. E., Pilkonis, P., Germain, A., & Buysse, D. J. (2005). Focusing on the experience of insomnia. *Behavioral Sleep Medicine, 3*(2), 73–86.

Carney, C. E., Harris, A. L., Moss, T. G., & Edinger, J. D. (2010). Distinguishing rumination from worry in clinical insomnia. *Behaviour Research & Therapy, 48*(6), 540–546.

Chen, M. C., Chang, C., Glover, G. H., & Gotlib, I. H. (2014). Increased insula coactivation with salience networks in insomnia. *Biological Psychology, 97*, 1–8.

Cole, M. W., & Schneider, W. (2007). The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions. *Neuroimage, 37*(1), 343–360.

Cole, M. W., Bassett, D. S., Power, J. D., Braver, T. S., & Petersen, S. E. (2014). Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron, 83*(1), 238–251.

Crowley, K. (2011). Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychology Review, 21*(1), 41–53.

Dai, X. J., Nie, X., Liu, X., Pei, L., Jiang, J., Peng, D. C., … Zhan, Y. (2016). Gender differences in regional brain activity in patients with chronic primary insomnia: Evidence from a resting-state fMRI study. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 12*(3), 363–374.

Dai, X. J., Peng, D. C., Gong, H. H., Wan, A. L., Nie, X., Li, H. J., & Wang, Y. X. (2014). Altered intrinsic regional brain spontaneous activity and subjective sleep quality in patients with chronic primary insomnia: A resting-state fMRI study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10*, 2163–2175.

Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(37), 13848–13853.

Drummond, S. P. A., Walker, M., Almklov, E., Campos, M., Anderson, D. E., & Straus, L. D. (2013). Neural correlates of working memory performance in primary insomnia. *Sleep, 36*(9), 1307–1316.

Etkin, A., & Wager, T.D. (2007) Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American Journal of Psychiatry, 164*(10), 1476–1488

Etkin, A., Prater, K. E., Hoeft, F., Menon, V., & Schatzberg, A. F. (2010). Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *The American Journal of Psychiatry, 167*(5), 545–554.

Fang, Z., Spaeth, A. M., Ma, N., Zhu, S. H., Hu, S. Y., Goel, N., … Rao, H. Y. (2015). Altered salience network

connectivity predicts macronutrient intake after sleep deprivation. *Scientific Reports, 5*, 8215–8222.

Fleisher, A. S., Sherzai, A., Taylor, C., Langbaum, J. B., Chen, K., & Buxton, R. B. (2009). Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups. *Neuroimage, 47*(4), 1678–1690.

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102*(27), 9673–9678.

Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: A review. *Brain Connectivity, 1*(1), 13–36.

Gujar, N., Yoo, S. S., Hu, P., & Walker, M. P. (2010). The unrested resting brain: Sleep deprivation alters activity within the default-mode network. *Journal of Cognitive Neuroscience, 22*(8), 1637–1648.

Gu, S., Satterthwaite, T. D., Medaglia, J. D., Muzhi, Y. Z., Gur, R. E., Gur, R. C., & Bassettet, D. S. (2015). Emergence of system roles in normative neurodevelopment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 112*(44), 13681–13686.

Hamilton, J. P., Farmer, M., Fogelman, P., & Gotlib, I. H. (2015). Depressive rumination, the default-mode network, and the dark matter of clinical neuroscience. *Biological Psychiatry, 78*(4), 224–230.

Horovitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M., & Duyn, J. H. (2009). Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106*(27), 11376–11381.

Huang, Z. Y., Liang, P. P., Jia, X. Q., Zhan, S. Q., Li, N., Ding, Y., … Li, K. C. (2012). Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: Evidence from resting state fMRI. *European Journal of Radiology, 81*(6), 1288–1295.

Huang, S. H., Zhou, F. Q., Jiang, J., Huang, M. H., Zeng, X. J., Ding, S. & Gong H. H. (2017). Regional impairment of intrinsic functional connectivity strength in patients with chronic primary insomnia. *Neuropsychiatric Disease & Treatment, 13*, 144–1462.

Javnbakht, M., Kenari, R. H., & Ghasemi, M. (2009). Effects of yoga on depression and anxiety of women. *Complementary Therapies in Clinical Practice, 15*(2), 102–104.

Jiang, C. G., Zhang, T., Yue, F. G., Yi, M. L., & Gao, D. (2013). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia. *Cell Biochemistry & Biophysics, 67*(1), 169–173.

Khazaie, H., Veronese, M., Noori, K., Emamian, F., Zarei, M., Ashkan, K., … Morrell, M. J. (2017). Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: A systematic review of the resting-state fMRI. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 77*, 219–231.

Kim, S. J., Lee, Y. J., Kim, N., Kim, S., Choi, J. W., Park, J., … Jeong, D. U. (2017). Exploration of changes in the brain response to sleep-related pictures after cognitive-behavioral therapy for psychophysiological insomnia. *Scientific Reports, 7*(1), 125258.

Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage, 42*(2), 998–1031.

Kraus, S. S., & Rabin, L. A. (2012). Sleep America: managing the crisis of adult chronic insomnia and associated conditions. *Journal of Affective Disorders, 138*(3), 192–212.

Lee, Y. J. G., Kim, S., Kim, N., Choi, J. W., Park, J., Kim, S. J., … Yu, J. L. (2018). Changes in subcortical resting-state functional connectivity in patients with psychophysiological insomnia after cognitive–behavioral therapy. *Neuroimage Clinical, 17*, 115–123.

Li, C., Dong, M., Yin, Y., Hua, K., Fu, S., & Jiang, G. (2017). Abnormal whole-brain functional connectivity in patients with primary insomnia. *Neuropsychiatric Disease & Treatment, 13*, 427–435.

Li, C., Ma, X. F., Dong, M. S., Yin, Y., Hua, K.L., Li, M., … Jiang, G. H. (2016). Abnormal spontaneous regional brain activity in primary insomnia: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychiatric Disease & Treatment, 12*(1), 1371–1378.

Li, S. M., Tian, J. Z., Bauer, A., Huang, R. W., Wen, H., Li, M., … Jiang, G. H. (2016). Reduced integrity of right lateralized white matter in patients with primary insomnia: A diffusion-tensor imaging study. *Radiology, 280*(2), 520–528.

Li, S. M., Tian, J. Z., Li, M., Wang, T. Y., Lin, C. L., Yin, Y., … Jiang, G. H. (2017). Altered resting state connectivity in right side frontoparietal network in primary insomnia patients. *European Radiology, 28*(2), 664-672.

Li, X. H., Guo, S. G., Wang, C. J., Wang, B. J., Hao, S., & Zhang, X. T. (2017). Increased interhemispheric resting-state functional connectivity in healthy participants with insomnia symptoms: A randomized clinical consort study.

Medicine, 96(27), e7037.

Li, Y. L., Wang, E. F., Zhang, H. J., Dou, S. W., Liu, L.Y., Li, T., … Zhang, Q. Y. (2014). Functional connectivity changes between parietal and prefrontal cortices in primary insomnia patients: Evidence from resting-state fMRI. *European Journal of Medical Research, 19*(1). 32.

Liu, C. H., Liu, C. Z., Zhang, J., Yuan, Z., Tang, L. R., Tie, C. L., … Liu, Q. Q. (2016). Reduced spontaneous neuronal activity in the insular cortex and thalamus in healthy adults with insomnia symptoms. *Brain Research, 1648*(Pt A), 317–324.

Lovato, N., Lack, L., Wright, H., & Kennaway, D. J. (2014). Evaluation of a brief treatment program of cognitive behavior therapy for insomnia in older adults. *Sleep, 37*(1), 117–126.

Macdonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science, 288*(5472), 1835–1838.

Manber, R., Edinger, J. D., Gress, J. L., Pedrosalcedo, M. G. S., Kuo, T. F., & Kalista, T. (2008). Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep 31*(4):489–495.

Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function, 214*(5-6), 655–667.

Morin, C. M., Bootzin, R. R., Buysse, D. J., Edinger, J. D., Espie, C. A., Lichstein, K. L. (2006). Psychological and behavioral treatment of insomnia: Update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep, 29*(11), 1398–1414.

Mulders, P. C., van Eijndhoven, P. F., Schene, A. H., Beckmann, C. F., & Tendolkar, I. (2015). Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 56*, 330–344.

Nie, X., Shao, Y., Liu, S. Y., Li, H. J., Wan, A. L., Nie, S., … Dai, X. J. (2015). Functional connectivity of paired default mode network subregions in primary insomnia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 11*(1), 3085–3093.

Niendam, Tara A., Laird, Angela R., Ray, Kimberly L., Dean, Y. Monica, Glahn, David C., & Carter, Cameron S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience, 12*(2), 241–268.

O'Byrne, J. N., Berman, R. M., Gouin, J. P., & Dangvu, T. T. (2014). Neuroimaging findings in primary insomnia Étude de l'insomnie primaire par imagerie cérébrale. *Pathologie Biologie, 62*(5), 262–269.

Ong, J. C., Manber, R., Segal, Z., Xia, Y., Shapiro, S., & Wyatt, J. K. (2014). A randomized controlled trial of mindfulness meditation for chronic insomnia. *Sleep, 37*(9), 1553–1563.

Pace-Schott, E. F., Zimmerman, J. P., Bottary, R. M., Lee, E. G., Milad, M. R., & Camprodon, J. A. (2017). Resting state functional connectivity in primary insomnia, generalized anxiety disorder and controls. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 265*, 26–34.

Palmer, C. A., Oosterhoff, B., Bower, J. L., Kaplow, J. B., & Alfano, C. A. (2017). Associations among adolescent sleep problems, emotion regulation, and affective disorders: findings from a nationally representative sample. *Journal of Psychiatric Research, 96*, 1–8.

Pang, R., Zhan, Y. F., Zhang, Y. L., Guo, R. J., Wang, J. L., Guo, X., … Li, K. C. (2017). Aberrant functional connectivity architecture in participants with chronic insomnia disorder accompanying cognitive dysfunction: a whole-brain, data-driven analysis. *Frontiers in Neuroscience, 11*, 259–270.

Raichle, M. E., Macleod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98*(2), 676–682.

Ran, Q., Chen, J., Li, C., Wen, L., Yue, F. G., Shu, T. S., … Zhang, D. (2017). Abnormal amplitude of low-frequency fluctuations associated with rapid-eye movement in chronic primary insomnia patients. *Oncotarget, 8*(49), 84877–84888.

Regen, W., Kyle, S. D., Nissen, C., Feige, B., Baglioni, C., Hennig, J., … Spiegelhalder, K. (2016). Objective sleep disturbances are associated with greater waking resting-state connectivity between the retrosplenial cortex/ hippocampus and various nodes of the default mode network. *Journal of Psychiatry & Neuroscience, 41*(5), 295–303.

Robinson, O. J., Krimsky, M., Lieberman, L., Allen, P., Vytal, K., & Grillon, C. (2014). The dorsal medial prefrontal (anterior cingulate) cortex–amygdala aversive amplification circuit in unmedicated generalised and social anxiety disorders: an observational study. *The Lancet Psychiatry, 1*(4), 294–302.

Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., … Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience, 27*(9), 2349–2356.

Shibley, H. L., Malcolm, R. J., & Veatch, L. M. (2008). Adolescents with insomnia and substance abuse: consequences and comorbidities. *Journal of Psychiatric*

Practice, 14(3), 146–153.

Tang, N. K., Goodchild, C. E., Hester, J., & Salkovskis, P. M. (2012). Pain-related insomnia versus primary insomnia: a comparison study of sleep pattern, psychological characteristics, and cognitive-behavioral processes. *Clinical Journal of Pain, 28*(5), 428–36.

Thorndike, F. P., Ritterband, L. M., Gonderfrederick, L. A., Lord, H. R., Ingersoll, K. S., & Morin, C. M. (2013). A randomized controlled trial of an internet intervention for adults with insomnia: effects on comorbid psychological and fatigue symptoms. *Journal of Clinical Psychology, 69*(10), 1078–1093.

Verweij, I. M., Romeijn, N., Smit, D. J., Piantoni, G., Someren, E. J. V., & Van Der Werf, Y. D. (2014). Sleep deprivation leads to a loss of functional connectivity in frontal brain regions. *BMC Neuroscience, 15*, 88.

Wang, T. Y., Li, S. M., Jiang, G. H., Lin, C. L., Li, M., Ma, X. F., … Tian, J. Z. (2016). Regional homogeneity changes in patients with primary insomnia. *European Radiology, 26*(5), 1292–1300.

Wang, Y. L., Liu, H., Hitchman, G., & Lei, X. (2015). Module number of default mode network: Inter-subject variability and effects of sleep deprivation. *Brain Research, 1596*, 69–78.

Xin, F., & Lei, X. (2015). Competition between frontoparietal control and default networks supports social working memory and empathy. *Social Cognitive & Affective Neuroscience, 10*(8), 1144–1152.

Zang, Y. F., Jiang, T. Z., Lu, Y. L., He, Y., & Tian, L. X. (2004). Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage, 22*(1), 394–400.

Zhou, F. Q., Huang, S. H., Zhuang, Y., Lei, G., & Gong, H. (2016). Frequency-dependent changes in local intrinsic oscillations in chronic primary insomnia: A study of the amplitude of low-frequency fluctuations in the resting state. *Neuroimage Clinical, 15*, 458–465.

Zou, Q., Ross, T. J., Gu, H., Geng, X., Zuo, X. N., Hong, L. E., … Yang, Y. (2013). Intrinsic resting-state activity predicts working memory brain activation and behavioral performance. *Human Brain Mapping, 34*(12), 3204–3215.

Altered resting-state brain networks in insomnia: Functional connectivities within and between networks

QIN Haixia; ZHAO Wenrui; YU Jing; LEI Xu

(*Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing,* 400715, *China*)

Abstract: Insomnia has high incidence in modern society. The resting-state functional magnetic resonance (rs-fMRI) becomes one of the main imaging methods for the neuroimaging studies of insomnia, with its convenience and non-intrusive during data recording. Recent rs-fMRI studies showed that patients with insomnia had abnormalities in the prefrontal lobe, the temporal lobe, anterior cingulate gyrus and insula. Large-scale brain network is a brain structure that contains multiple brain regions and has relatively unique cognitive function. Based on the perspective of large-scale brain networks, patients with insomnia had abnormal activities and connectivities within the default network, the salience network, the cognitive control network and the negative affect network. More important, growing evidence presented an altered connectivities pattern among these four large-scale brain networks. Based on the symptoms, therapy, and the patterns of the large-scale brain networks, we proposed a "precision treatment" approach for insomnia. Future researches could integrate the big data with multimodal neuroimaging technology to verify the findings of rs-fMRI. Moreover, longitudinal and sequential design of insomnia can further benefit for the understanding of the neural mechanisms of insomnia.

Key words: insomnia; rs-fMRI; large-scale brain network; subtype of insomnia; precision treatment